
ABORDAGEM TERAPÊUTICA TÓPICA DA PSORÍASE LIGEIRA A MODERADA NO ADULTO

Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina



PORTO 2017

Cátia Sofia Resende Pereira
6º ano profissionalizante
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto

Orientador: Prof. Doutor Tiago Torres

ABORDAGEM TERAPÊUTICA TÓPICA DA PSORÍASE LIGEIRA A MODERADA NO ADULTO

ESTUDANTE

Cátia Sofia Resende Pereira

6.º Ano Profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

N.º de aluno: 201202210

Correio Eletrónico: sofiaresendep@gmail.com

ORIENTADOR

Nome completo: Tiago da Costa Ferreira Torres

Grau académico: Doutorado

Título profissional: Prof. Doutor Tiago Torres

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Tiago Torres, pela partilha do seu conhecimento, pela sua dedicação, compreensão, disponibilidade e incentivo.

À minha mãe, ao meu pai, à minha irmã, ao meu irmão, ao meu avô e à minha avó, que não cabem na palavra “família”. Ao Ivo, que já é parte dela.

Aos meus amigos, porque mesmo os que sabem muito pouco de medicina, sempre me souberam curar as “dores”.

A todos aqueles que referi, dedico este trabalho.

Índice

Resumo	5
Abstract	6
Key words	6
Material e Métodos.....	7
Introdução	8
Desenvolvimento	9
Psoríase	9
Epidemiologia e impacto	9
Manifestações clínicas.....	9
Histopatologia.....	11
Patogénese	11
Genética.....	12
Diagnóstico	13
Diagnósticos diferenciais	13
Doenças comórbidas	13
Avaliação da doença e classificação	14
Tratamento Tópico	15
Derivados da vitamina D3.....	17
Corticosteroides	17
Tratamento combinado	18
Inibidores da Calcineurina	20
Adesão ao tratamento e inovações nos veículos.....	20
Perspetivas futuras	22
Inibidores das Janus-Associated Kinases (JAK)	22
Inibidores da fosfodiesterase-4 (PDE4)	24
Outros.....	25
Conclusão.....	27
Referências Bibliográficas.....	29

Resumo

A psoríase é uma doença crónica que afeta cerca de 2% da população, com um importante impacto negativo na qualidade de vida dos doentes. A forma ligeira a moderada é a sua apresentação mais comum, correspondendo a cerca de 80% dos casos, e é habitualmente abordada com terapêutica tópica.

Nos últimos anos foram desenvolvidas diversas terapêuticas sistémicas para a psoríase, enquanto o tratamento tópico permaneceu relativamente inalterado. Por isso, os corticosteroides e/ou os análogos da vitamina D3 continuam a ser o *gold standard* para a maioria dos doentes com psoríase. A primeira opção nos doentes com psoríase ligeira é a combinação de calcipotriol com um corticosteroide potente, que demonstrou ser mais eficaz e ter menos efeitos laterais que a monoterapia.

A baixa adesão terapêutica é um problema importante nos tratamentos tópicos, nomeadamente nos doentes com psoríase, e constitui uma barreira ao sucesso terapêutico. Também a eficácia e a segurança são algumas das limitações das terapêuticas tópicos disponíveis. Por essa razão, torna-se necessário o desenvolvimento de novos fármacos e novas formulações dos já existentes.

Nos últimos anos têm-se vindo a desenvolver novas formulações de fármacos tópicos, como combinações fixas em espuma de calcipotriol e betametasona dipropionato. Estão também em investigação novos agentes tópicos que atuam seletivamente em vias patogénicas definidoras da psoríase, destacando-se os Inibidores das *Janus-Associated Kinases* e os Inibidores da Fosfodiesterase-4, com potencial para melhor eficácia e perfil de segurança que as terapêuticas atualmente disponíveis. No entanto, continuam a ser necessários estudos a longo prazo e de grande escala que avaliem a eficácia e segurança dos agentes classicamente utilizados e também dos emergentes.

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo primordial a revisão da informação disponível e atualizada sobre as modalidades de terapêutica tópica utilizadas correntemente e em investigação para a forma ligeira a moderada da psoríase na população adulta, de forma a identificar as várias possibilidades para uma melhor abordagem individualizada de cada doente com psoríase. Os objetivos secundários incluem a compreensão da doença e a descrição das suas características. Serão também considerados o papel das diferentes formulações e outras estratégias no contexto da valorização da adesão ao tratamento, como forma de melhorar a eficácia terapêutica contra a psoríase.

Abstract

Psoriasis is a chronic disorder affecting approximately 2% of the population, significantly associated with impaired quality of life. Mild-to-moderate forms are the most common form of presentation, affecting 80% of those with psoriasis, and are routinely treated with topical medication.

Several systemic therapies for psoriasis have been developed, while the topical therapies have remained relatively unchanged over the past several decades. In fact, corticosteroids and/or vitamin D3 analogues are still the mainstay for the majority of psoriasis population. Combination of calcipotriol with potent corticosteroids should be regarded as an efficacious and safe treatment option compared to monotherapy, and is the first therapeutic option in mild psoriasis.

Patient poor adherence is an important problem associated with topical treatments, especially in psoriasis, constituting a large barrier to treatment success. Efficacy and safety are also limitations of the topical therapies available. Thus, there is a need to develop new medications and new formulations of the existing ones.

Over the past years, promising new formulation are being developed, like the calcipotriol and betamethasone fixed combination foam. In addition, new topical therapeutic agents are being investigated, especially Janus kinase signal transducer and activator of transcription and Phosphodiesterase type 4 inhibitors, which selectively target disease defining pathogenic pathways. This emerging agents can be more effective and safe than the classical therapies. Long-term and large-scale studies assessing the safety and efficacy profile of classical and new agents are still lacking.

The aim of this article was to review the available recent data of psoriasis topical therapy currently used but also in investigation to mild-to-moderate forms in the adult population, with the key objective to highlight the possibilities for a better individual approach. Our second objectives were to better understand the disease and to summarize its characteristics. It was also considered the importance of new formulations and other strategies to improve patient's adherence, as a form to enlarge the therapeutic armamentarium for the treatment of psoriasis.

Key words *psoriasis, topical therapy, calcipotriol, corticosteroids, medication adherence, foam vehicle, small molecules, JAK/STAT inhibitors, phosphodiesterase-4 inhibitors.*

Material e Métodos

O material bibliográfico utilizado para a realização deste artigo de revisão foi obtido através de uma pesquisa efetuada nas bases de dados eletrónicas PUBMED e INDEX das revistas médicas portuguesas disponíveis em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ e www.indexonline.pt, respetivamente. As palavras-chave utilizadas na busca bibliográfica foram: *psoriasis*, *topical therapy*, *calcipotriol*, *corticosteroids*, *medication adherence*, *foam vehicle*, *small molecules*, *JAK/STAT inhibitors* e *phosphodiesterase-4 inhibitors*.

Introdução

A psoríase é uma condição crónica, incapacitante e comum, com envolvimento preferencialmente cutâneo e/ou articular. Esta doença é atualmente incurável, necessitando de tratamento a longo-prazo. Desde a identificação da psoríase como uma condição específica da pele e do uso de alcatrão para o seu tratamento há várias décadas, o tratamento da psoríase percorreu um longo caminho. Nas últimas décadas, como resultado de uma melhor compreensão da patogenia subjacente à psoríase, a investigação clínica permitiu avanços na abordagem desta doença. Com o interesse crescente em novos agentes biológicos que revolucionaram o tratamento da psoríase moderada a grave, as terapêuticas tópicas talvez tenham sido negligenciadas pela investigação. Corticosteroides e análogos da vitamina D3 tópicos, em monoterapia ou combinação, continuam a ser a terapia de primeira-linha para a maioria dos pacientes. Estes doentes para os quais estão indicados os tratamentos tópicos, apesar de geralmente possuírem formas mais leves da doença, podem ter a sua qualidade de vida significativamente afetada, particularmente se a psoríase estiver localizada no couro cabeludo, face e/ou mãos. Além disso, apesar de muitas destas terapias serem eficazes, redução de sintomas, propriedades cosméticas, adesão ao tratamento e melhor qualidade de vida permanecem objetivos desafiantes para pacientes e clínicos. Há, então, a necessidade de desenvolver novas opções terapêuticas, mais eficazes, melhor toleradas e sem efeitos laterais significativos. Simultaneamente, é importante conhecer e avaliar as opções terapêuticas correntemente disponíveis para a abordagem individualizada dos doentes com psoríase.

Desenvolvimento

Psoríase

A psoríase é uma doença crónica, de componente genético, imunológico e ambiental. Apresenta uma considerável diversidade de manifestações clínicas, com envolvimento preferencialmente cutâneo e/ou articular. (W.-H. Boehncke & Schön, 2015) Devido à inflamação sistémica (Reich, 2012), a psoríase está frequentemente associada a comorbidades (nomeadamente síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, artrite psoriática e depressão), que agravam o impacto da doença. (Griffiths & Barker, 2007; Nestle, Kaplan, & Barker 2009)

Epidemiologia e impacto

A psoríase é uma doença comum, que apresenta uma prevalência de 2% na população da Europa e América do Norte. (Christophers, 2001) Tem um impacto negativo substancial na qualidade de vida dos doentes, quer a nível físico, quer a nível psicológico. O impacto da psoríase na qualidade de vida psicológica, em muito atribuível à desfiguração visível (nomeadamente na face, couro cabeludo e mãos), é comparável ao de outras doenças crónicas, como o cancro, enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca, com prejuízo superior observado apenas na depressão e na doença pulmonar crónica. Por outro lado, o impacto físico da doença parece estar relacionado com sintomas como o prurido e a sensação de queimadura. (Rapp, Feldman, Exum, Fleischer, & Reboussin, 1999)

Apesar da prevalência da doença ser balanceada nos dois sexos, resultados de um estudo recente sugerem que, em média, os homens manifestam formas mais graves. (Hägg, Eriksson, Sundström, & Schmitt-Egenolf, 2013)

Manifestações clínicas

Estão descritas cinco variantes clínicas de psoríase: a psoríase crónica em placas (ou psoríase vulgar); a psoríase inversa; a psoríase pustulosa; a psoríase *gutata*; e a psoríase eritrodérmica. (W.-H. Boehncke & Schön, 2015)

A psoríase crónica em placas corresponde a 90% dos casos da doença. As lesões típicas são placas e pápulas eritematosas, monomórficas, bem delimitadas e cobertas por escamas lamelares acinzentadas. Estas placas e pápulas podem ser escassas, podem estender-se por grandes áreas e podem ainda estar presentes como eritrodermia. A eritrodermia é uma condição potencialmente fatal, com envolvimento de toda a superfície corporal e que pode resultar da evolução de qualquer forma de psoríase. (W.-H. Boehncke & Schön, 2015) A psoríase afecta mais comumente as superfícies extensoras dos membros, o tronco e o couro cabeludo. No entanto, pode afectar qualquer local da pele. (Andrea Chiricozzi et al., 2014) O envolvimento do couro cabeludo ocorre em 75 a 90% dos casos (Ortonne et al., 2009). Já o envolvimento das unhas atinge cerca de 50% dos doentes com psoríase na altura do diagnóstico, com uma incidência de 80 a 90% ao longo da vida; variando de *pitting* e descoloração amarelada ou acastanhada a distrofia completa (Reich, 2009).

A psoríase inversa ocorre em áreas intertriginosas e é usualmente desprovida de escamas, pela fricção e humidade características dessas áreas.

A psoríase pustulosa pode apresentar-se na forma localizada ou na forma generalizada. A forma localizada inclui a psoríase pustulosa palmoplantar (que afeta as palmas das mãos e as solas dos pés) e a acrodermatite contínua supurativa (que afecta tipicamente as pontas dos dedos das mãos e/ou dos pés, com envolvimento das unhas). A psoríase pustulosa generalizada é caracterizada por pápulas eritematosas escuras disseminadas, com pústulas estéreis que coalescem; a doença é potencialmente fatal. (W.-H. Boehncke & Schön, 2015)

A maioria dos casos de psoríase pustulosa generalizada isolada é causada por mutações recessivas no gene que codifica a proteína antagonista do receptor da interleucina-36 (IL-36RN), pelo que a identificação destas mutações pode conduzir ao diagnóstico precoce da doença. Por outro lado, a psoríase pustulosa generalizada com psoríase vulgar associada usualmente não apresenta este tipo de mutação, mas a mutação com ganho de função de um membro da família com domínio de recrutamento e ativação da caspase (CARD14), que é um fator predisponente para esta associação de doenças. Estas diferenças sugerem uma origem patogénica diferente das duas condições. (Marrakchi et al., 2011; Sugiura, 2014)

A psoríase nas crianças muitas vezes surge como psoríase gutata, frequentemente precedida de uma infecção estreptocócica da via respiratória superior. Esta associação talvez seja explicada pela similaridade antigénica entre as proteínas estreptocócicas e os

antígenos dos queratinócitos. (Besgen, Trommler, Vollmer, & Prinz, 2010) A psoríase gutata pode afetar qualquer parte do corpo, com atingimento frequente de locais incomuns no adulto (como a face), com necessidade de uma abordagem mais cuidadosa. (Stahle et al., 2010) Um terço das crianças com psoríase gutata desenvolve psoríase vulgar mais tarde no decorrer da vida. (Martin, Chalmers, & Telfer, 1996)

Histopatologia

Nas lesões típicas, a pele com psoríase caracteriza-se por acantose da epiderme (espessamento das camadas), hiperqueratose (espessamento da camada córnea) e paraqueratose (presença de núcleos celulares na camada córnea), devido a alterações na proliferação e diferenciação dos queratinócitos; caracteriza-se também por angiogénese, com vasos sanguíneos dilatados e contorcidos na derme; infiltração cutânea de células inflamatórias, como linfócitos T, na derme e epiderme; e número aumentado de neutrófilos, mastócitos e macrófagos. (Griffiths & Barker, 2007)

Patogénese

Além da base genética, a base imunológica da psoríase é hoje globalmente aceite (Nickoloff, Qin, & Nestle, 2007; Sabat et al., 2007). De facto, scans alargados do genoma identificaram genes relacionados com a imunidade como os genes mais comumente associados à psoríase. (Elder, 2009; Elder et al., 2010) A compreensão do papel da função imune na psoríase e da interação entre o componente inato e adaptativo do sistema imune tem permitido o desenvolvimento de múltiplos tratamentos altamente específicos, que têm componentes do sistema imune como alvo. (W.-H. Boehncke & Schön, 2015)

De facto, interações cruzadas entre a imunidade inata e adaptativa, mediadas por citocinas, são um foco de pesquisa major. (Elder et al., 2010) A sinalização por citocinas tem um papel crucial no desenvolvimento e homeostasia do sistema imune, mas também é importante para a biologia de células não imunes tecidulares residentes implicadas na psoríase. Citocinas libertadas por células T, células do sistema imune inato e células tecidulares residentes, como o fator de necrose tumor (TNF) alfa, os

interferões (IFNs) e as interleucinas (ILs) 17 e 23, são indispensáveis à manifestação e perpetuação da doença. (Ghoreschi & Gadina, 2014)

O sucesso clínico dos agentes bloqueadores de TNF-alfa não é surpreendente, considerando que numa exacerbação ou no início da psoríase, o TNF-alfa é produzido por vários tipos de células, incluindo células dendríticas ativadas, e atua como citocina pró-inflamatória em várias vias. (Locksley, Killeen, & Lenardo, 2001) Por outro lado, novos alvos terapêuticos surgiram do conhecimento crescente do eixo IL-23/Th17. (Di Cesare, Di Meglio, & Nestle, 2009) A expansão e sobrevivência das células Th17 dependem da produção, por células dendríticas que adquirem um fenótipo patogénico na psoríase, de IL-23. (Bettelli, Oukka, & Kuchroo, 2007) As células Th17, linfócitos T helper primariamente produtores de IL-17, diferem dos linfócitos Th1, caracterizados pela secreção de TNF-alfa e IFN-gama e também implicados na patogénese da psoríase. As células Th17 produzem vários mediadores que estimulam, por exemplo, a activação e proliferação de queratinócitos características da psoríase. (Keijsers et al., 2014; Kryczek et al., 2008; Lin et al., 2011; Schon, 2014) Estes dois mecanismos (via TNF-alfa e eixo IL-23/Th17) causam complexa desregulação de quase todos os tipos celulares cutâneos. Na psoríase, existe um *loop de feedback* positivo entre as células do sistema imune e as células epiteliais residentes, caracterizado por proliferação e produção de citocinas e quimiocinas pelos queratinócitos da epiderme e consequente quimioatração de células imunes. (Büchau & Gallo, 2007) Além disso, as células endoteliais vasculares (nomeadamente pela regulação do Factor de Crescimento Endotelial Vascular, VEGF) e o recrutamento de leucócitos estão também envolvidos, e constituem alvos em estratégias terapêuticas promissoras. (Heidenreich, Rocken, & Ghoreschi, 2008; Zibert et al., 2011)

Genética

A base genética da psoríase é reforçada por estudos populacionais que sugerem uma maior incidência da doença em familiares de primeiro e segundo grau de doentes com psoríase e pela concordância entre gémeos monozigóticos até três vezes mais elevada do que em gémeos dizigóticos. (Farber & Nall, 1974) A gravidade da doença também parece ser influenciada por factores genéticos, já que geralmente os doentes com psoríase do tipo 1 (doença de início precoce) tendem a ter uma evolução mais grave e

história familiar positiva, enquanto os doentes com psoríase do tipo 2 (doença de início tardio) apresentam geralmente formas mais indolentes e muitas vezes não têm história familiar. (Henseler & Christophers, 1985) Estudos de base genética permitiram uma melhor compreensão e uma reclassificação das manifestações clínicas de psoríase e da associação com outras doenças.

Diagnóstico

O diagnóstico de psoríase é feito habitualmente com base nos achados clínicos, com recurso raro à biópsia da pele. A história clínica do doente deve incluir detalhes sobre a história familiar e os fatores *trigger* potenciais, como trauma ligeiro, factores de risco ocupacionais, infecções presentes ou novos fármacos (W.-H. Boehncke & Schön, 2015) Uma vez que 30% dos doentes com psoríase desenvolve artrite psoriática, o clínico deve ainda inquirir sobre a presença de envolvimento articular. É importante também a realização de um exame físico completo. (Henes et al., 2014) Nos casos de psoríase grave, é mandatário o *screening* de doenças cardiovasculares, metabólicas e mentais. (W. H. Boehncke, Boehncke, & Schon, 2010)

Diagnósticos diferenciais

Na abordagem de um doente com suspeita de psoríase, devemos considerar os diagnósticos diferenciais mais e menos prováveis. Dentro do grupo dos diagnósticos diferenciais mais comuns estão a *tinea capitis* e a *tinea corporis*, a dermatite seborreica e o eczema de várias causas (dermatite atópica; dermatite alérgica). Os diagnósticos diferenciais menos comuns incluem: líquen plano, pitíriase *rosea*, pitíriase rubra pilar, sífilis secundária e linfoma cutâneo. (W.-H. Boehncke & Schön, 2015)

Doenças comórbidas

As comorbidades associadas à psoríase incluem artrite psoriática, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, doença de Crohn, depressão, cancro e esteatohepatite não-

alcoólica. (Griffiths & Barker, 2007; Henseler & Christophers, 1995; Nestle et al., 2009)

Existe uma redução da esperança média de vida nos doentes com psoríase e as doenças cardiovasculares parecem ser o principal contribuinte. (Abuabara et al., 2010) Apesar de ter sido demonstrada uma associação entre a psoríase grave e o aumento da mortalidade cardiovascular, não há evidência de causalidade. (E. J. Armstrong, Harskamp, & Armstrong, 2013; Samarasekera, Neilson, Warren, Parnham, & Smith, 2013; Xu & Zhang, 2012) A mortalidade cardiovascular tem sido atribuída a factores de risco cardiovasculares cumulativos nos doentes com psoríase. (Gisondi et al., 2007) Entretanto, foi proposta uma nova explicação: a “psoriatic march”. (W. H. Boehncke et al., 2010; Griffiths & Barker, 2007)

De acordo com o conceito “psoriatic march”, a psoríase é um estado de inflamação sistémica (A. W. Armstrong, Voyles, Armstrong, Fuller, & Rutledge, 2011), que induz resistência à insulina. Por sua vez, esta resistência nas células endoteliais reduz a síntese de factores vasodilatadores, com consequente disfunção endotelial, a base da formação de placas ateroscleróticas que causam doença cardiovascular. (S. Boehncke et al., 2011; W. H. Boehncke, Boehncke, Tobin, & Kirby, 2011; Brezinski, Follansbee, Armstrong, & Armstrong, 2014)

Mesmo introduzido este conceito, é importante referir que o aumento do risco de mortalidade cardiovascular associado à psoríase nem sempre foi verificado. (Dowlatsahi et al., 2013; Horreau et al., 2013)

Avaliação da doença e classificação

O primeiro passo na escolha da estratégia terapêutica para um doente com psoríase passa por recorrer a instrumentos de avaliação doença, para determinar o tipo de lesões e a gravidade, permitindo a sua classificação em ligeira, moderada ou grave.

A gravidade da psoríase pode ser classificada de acordo com diferentes sistemas: o *Psoriasis Area Severity Index* (PASI), o *National Psoriasis Foundation Psoriasis Score* (NPF-PS), e o *Investigator’s Global Assessment*(IGA)/ *Physician’s Global Assessment* (PGA). Na prática clínica, a classificação homogénea da gravidade da psoríase pode ser um desafio, devido às diferenças nos parâmetros utilizados nos diferentes sistemas considerados. (Stein Gold, 2016)

De uma maneira geral, os pacientes com psoríase ligeira a moderada são identificados pela presença de PASI<10, *Body Surface Area* (BSA)<10% e *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)≤10. (DGS, 2011)

O PGA é primariamente uma impressão do clínico em relação ao aspeto do doente. Neste método, as placas são avaliadas individualmente e a aparência média é definida em “very severe”, “severe”, “moderate”, “mild”, “almost clear” e “clear”, em relação ao eritema, infiltração e /ou descamação”. (S. Feldman & Krueger, 2005)

Recentemente, foram também introduzidos instrumentos para avaliar psoríase ligeira, como o Target Lesion Severity Score (TLSS), que avalia o eritema, infiltração e/ou descamação de uma única lesão, fornecendo uma estimativa da resposta ao tratamento. (Andrea Chiricozzi et al., 2014)

Tratamento Tópico

As normas formais para o tratamento da psoríase foram construídas com base na melhor evidência e opiniões de peritos, e incluem terapêuticas tópicas, fototerapia e terapêuticas sistémicas convencionais e biológicas. (Alan Menter et al., 2009) Devem ser aplicadas criteriosamente, tendo em conta a especificidade de cada doente e de cada situação clínica. (Stein Gold, 2016)

Estão disponíveis tratamentos sistémicos eficazes para a psoríase moderada a grave. No entanto, cerca de 80% dos doentes com psoríase apresentam doença ligeira a moderada, para a qual a opção terapêutica mencionada não é a indicada. Assim, os tratamentos tópicos são o tratamento de primeira-linha para a maioria dos doentes com psoríase (Alan Menter et al., 2009), podendo também estar indicados em doentes sob fototerapia ou terapêutica sistémica convencional ou biológica, como terapêutica simultânea. Esta última estratégia pode permitir reduzir as doses necessárias de medicação sistémica, pode fornecer alívio sintomático adicional e pode ainda ser razão de conforto psicológico para alguns doentes. (S.R. Feldman, 2017) Em contraste com os agentes sistémicos, os tratamentos tópicos podem potencialmente evitar os efeitos laterais associados à exposição sistémica à medicação. (Huang, Tanojo, Lenn, Deng, & Krochmal, 2005)

Os tratamentos tópicos correntemente disponíveis para a psoríase incluem agentes clássicos e agentes de primeira-linha. (P. C. Van de Kerkhof, 2015) Existe escassez de

estudos de alto nível de evidência sobre a eficácia e segurança dos tratamentos tópicos clássicos e evidência mais extensa para os tratamentos tópicos de primeira-linha. (Mason, Mason, Cork, Hancock, & Dooley; Samarasekera, Sawyer, Wonderling, Tucker, & Smith, 2013)

Os agentes tópicos clássicos incluem o ditranol, o alcatrão e o ácido salicílico, que têm sido utilizados no tratamento da psoríase há mais de 50 anos. Estes agentes estão indicados nas situações em que os tratamentos tópicos de primeira-linha e os tratamentos sistémicos são ineficazes ou contra-indicados. (P. C. Van de Kerkhof, 2015)

O ditranol (ou antralina) inibe a hiperproliferação da epiderme, a proliferação de linfócitos T induzida por mitogénios e a quimiotaxia de neutrófilos. Está indicado na psoríase ligeira a moderada em doentes não hospitalizados, e na psoríase grave no contexto de hospitalização. É contra-indicado na psoríase em placas instável, na psoríase pustulosa e na psoríase eritrodérmica. É significativamente melhor que o placebo em tratamentos de curto contacto (20 a 30 minutos) com concentrações iniciais de 1%, que são aumentadas de acordo com a tolerância do doente. (Stein Gold, 2016)

O alcatrão tem elevada eficácia pela sua ação anti-inflamatória e anti-proliferativa. Induz a diferenciação da epiderme e antagoniza a subregulação de proteínas que actuam como barreira na pele. É eficaz a combater o prurido. Caiu em desuso, mas novas formulações líquidas e em espuma vieram resolver algumas características cosméticas desconfortáveis (como o odor desagradável), com maior aceitação por parte dos doentes e um interesse renovado neste tratamento. (Stein Gold, 2016; Van den Bogaard, Bergboer, & Vonk Bergers, 2013)

Em relação aos agentes tópicos de primeira-linha, é importante considerar os corticosteróides, os derivados da vitamina D3, o tazaroteno e os inibidores da calcineurina. (P. C. Van de Kerkhof, 2015)

A liderar o tratamento da psoríase no tronco, membros e couro cabeludo temos os corticosteroides potentes (em monoterapia ou, sobretudo, em combinação com um análogo da vitamina D3) e os corticosteróides muito potentes. (Alan Menter et al., 2009) Para o tratamento da face e pregas estão indicados os inibidores da calcineurina, como o pimecrolimus (Gribetz et al.) e o tacrolimus (M. Lebwohl et al., 2004) - actualmente não aprovados pela FDA no tratamento da psoríase - e os corticosteróides tópicos de baixa potência. (Alan Menter et al., 2009)

Derivados da vitamina D3

Os análogos da vitamina D3 normalizam a proliferação e diferenciação dos queratinócitos, e modulam a resposta imune, demonstrando atividade anti-inflamatória. (Andrea Chiricozzi et al., 2014) Múltiplos estudos randomizados demonstraram que o calcipotriol é um tratamento de primeira-linha eficaz e seguro no tratamento da psoríase em placas ligeira a moderada, melhor que o calcitriol, tacalcitol, alcatrão e ditranol. Apenas os corticosteroides tópicos potentes ou muito potentes parecem ter eficácia comparável às oito semanas, mas há resultados discordantes em estudos comparativos. Apesar de o calcipotriol causar mais irritação da pele do que os corticosteroides tópicos, é preciso considerar os efeitos deletérios potenciais a longo prazo dos corticosteroides e a falta de estudos comparativos a longo-prazo que os avaliem. (Mason, 2013)

Como a sua eficácia é moderada (redução em 59% do PASI após oito semanas de tratamento com calcipotriol em monoterapia) e há possibilidade de irritação da pele (responsável por descontinuação em até 5% dos doentes) e, raramente, de hipercalcemia, os análogos da vitamina D3 são frequentemente combinados com um corticosteroide tópico. (Kragballe, 2000) Apesar dos efeitos adversos associados a estes fármacos serem ligeiros, os clínicos devem recomendar aos doentes sob terapêutica com calcitriol tópico a evicção da exposição solar, pelo risco de interacção e degradação. (Mark Lebwohl, Quijije, Gilliard, Rollin, & Watts)

Corticosteroides

Os corticosteróides tópicos são a “pedra basilar” do tratamento da psoríase. (P. C. M. van de Kerkhof, Kragballe, Segaert, Lebwohl, & International Psoriasis, 2011) Além de constituírem um tratamento de primeira-linha na psoríase ligeira a moderada, são eficazes em áreas onde outros tratamentos tópicos podem induzir irritação, como as pregas. (Roeder, Schaller, Schafer-Korting, & Korting, 2005; Stein) O seu mecanismos de ação na psoríase não está completamente esclarecido, mas têm ação anti-inflamatória, anti-proliferativa e imunossupressora, pela regulação da transcrição génica. (S.R. Feldman, 2017) Os corticosteróides são altamente eficazes na psoríase quando usados continuamente por até oito semanas ou intermitentemente por até cinquenta e duas semanas. Quando são necessários tratamentos mais prolongados, como há poucos dados de evidência de eficácia e segurança a longo prazo, e como a

taquifilaxia e/ou recaídas podem ocorrer rapidamente (em dias a semanas), estão aconselhados esquemas intermitentes (uma aplicação a cada 2-3 dias ou aos fins-de-semana). (S. R. Feldman, 2006) É ainda importante referir algumas considerações de segurança para os corticosteróides tópicos, nomeadamente pelo risco de absorção excessiva no caso de uso prolongado, oclusão ou utilização numa grande área de superfície corporal. Os clínicos devem antecipar e abordar alguns efeitos laterais. Entre eles, está a atrofia da epiderme, pela subregulação da síntese lipídica epidérmica, razão pela qual é importante, por exemplo, ter o cuidado de prescrever corticosteróides apenas de baixa potência no tratamento da psoríase nas pregas. A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) também pode ocorrer, sobretudo associada a tratamentos prolongados e doses excessivas, sendo mais comumente encontradas anomalias laboratoriais sem expressão clínica significativa. Em relação à sua utilização na gravidez, foi identificada uma associação significativa a restrição do crescimento fetal com a utilização de corticosteróides tópicos potentes ou muito potentes, pouco tempo antes ou durante a gravidez, com efeito dose-resposta. Por último, devem ser consideradas possíveis alergias ao fármaco ou ao veículo, pelo que é importante alertar os doentes para possíveis sintomas e fazer as substituições apropriadas em determinados casos. (Stein Gold, 2016)

Tratamento combinado

(corticosteróides tópicos e derivados da vitamina D3 tópicos)

Desde os primeiros ensaios em que se combinaram corticosteróides tópicos e derivados da vitamina D3 tópicos, com aplicação independente em pomada, que esta combinação se revelou uma alternativa mais eficaz que a monoterapia e que minimiza os efeitos laterais de ambos os agentes, nomeadamente pela possibilidade de reduzir a dose de corticosteróide prescrita. (M. Lebwohl et al., 1996) Com o objectivo de simplificar o esquema terapêutico desta associação sinérgica e permitir a estabilização de cada um dos dois componentes num ambiente combinado, surgiram combinações fixas em veículos sofisticados de calcipotriol e betametasona dipropionato (Cal/BD). As formulações combinadas que se desenvolveram incluem pomada (Kaufmann et al., 2002), solução (Kragballe et al., 2009; Luger et al., 2008) e espuma (Koo et al., 2015; Leonardi et al., 2015; Taraska, Tuppal, Olesen, Bang Pedersen, & Papp, 2016). Uma

revisão sistemática de 6 estudos clínicos de fase III com 6050 doentes demonstrou uma redução média do score PASI às 4 semanas de 74% com a terapia combinada numa formulação em pomada, comparada com 59% e 63% com calcipotriol e betametasona propionato, respetivamente. O perfil de segurança apresentou-se similar ao da monoterapia com corticosteroide e melhor que o da monoterapia com calcipotriol. (Schlager, 2016)

O recente desenvolvimento da formulação em espuma (50ug/g / 0,5mg/g) mostrou-se seguro, eficaz e com maior sucesso terapêutico na psoríase vulgar em relação à pomada. (Koo et al., 2015; Leonardi et al., 2015; Taraska, Tuppal, Olesen, Bang Pedersen, & Papp, 2016) A segurança da combinação fixa em espuma de Cal/BD foi examinada num estudo de fase II, em que 35 pacientes com BSA entre 15 e 30% foram tratados com a dose média de 62g/wk. Nenhum dos pacientes demonstrou supressão do eixo HHA, alteração da homeostasia do cálcio ou eventos adversos inesperados. (Taraska et al., 2016) Além disso, um estudo de fase IIIa com a duração de 4 semanas avaliou o perfil de eficácia e segurança desta formulação em 426 pacientes com psoríase em placas ligeira a moderada. No final do tempo considerado, mais de metade dos doentes apresentou uma classificação pelo sistema IGA de “clear” ou “almost clear”, demonstrando-se eficácia significativa em relação aos controlos. (Leonardi et al., 2015) Num estudo comparativo independente de fase II, a formulação em espuma foi diretamente comparada com a formulação em pomada. Este estudo incluiu 376 doentes com BSA de 2 a 30% e um PGA de gravidade pelo menos “mild”. Ao final de 4 semanas, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com espuma atingiram sucesso terapêutico (PGA de “clear” ou “almost clear”). O número de feitos adversos foi baixo. (Koo et al., 2015) Com base em dados de eficácia e segurança, a espuma Cal/BD foi aprovada pela FDA para o tratamento da psoríase. (FDA.gov)

No caso da psoríase no couro cabeludo, evidência de qualidade moderada no geral suporta que a combinação dos dois compostos é estatisticamente mais eficaz que a monoterapia com corticosteroides, mas o benefício adicional pode não ser clinicamente relevante e os tratamentos têm perfil de segurança similar a curto-prazo. Existe também evidência de qualidade moderada no geral de que a combinação dos dois compostos e os corticosteroides de potência elevada ou muito elevada em monoterapia são mais eficazes e seguros que a monoterapia com análogos da vitamina D3 a curto-prazo. Dado o perfil de segurança comparável e o benefício apenas ligeiro da combinação de dois compostos sobre o uso isolado de corticosteroides, a monoterapia com corticosteroides

tópicos genéricos de potência elevada ou muito elevada pode ser aceite no tratamento a curto-prazo como primeira-linha. São necessários mais dados sobre a influência do tratamento na qualidade de vida dos doentes e avaliações a longo-prazo, sobretudo pelo risco potencial de efeitos adversos tardios com o uso de corticosteroides. (Schlager, 2016)

Inibidores da Calcineurina

Os inibidores da calcineurina são usados no tratamento da psoríase na face e pregas, com base em resultados de eficácia e segurança de estudos randomizados. Este grupo farmacológico inclui o pimecrolimus (Gribetz et al.) e o tacrolimus. (M. Lebwohl et al., 2004)

Adesão ao tratamento e inovações nos veículos

A eficácia da terapêutica não depende exclusivamente da existência de fármacos eficazes no tratamento da psoríase. A prescrição adequada e a administração pelo doente de forma consistente pelo tempo recomendado são determinantes para a eficácia dos tratamentos. Do cuidado ao doente fazem também parte aspetos empáticos, em que o clínico deve considerar as preferências e preocupações do doente, de forma a manejar as suas expectativas.

Assim, o esquema terapêutico e a escolha da formulação galénica são fatores fundamentais, nomeadamente na adesão à terapêutica tópica pelos doentes. (Stein Gold, 2016) De facto, apesar do impacto da psoríase e dos seus efeitos adversos major na qualidade de vida, a adesão dos doentes ao tratamento é muitas vezes pobre, o que pode constituir a maior barreira ao sucesso do tratamento tópico. (S. R. Feldman, 2013)

As principais razões para a não adesão são a baixa eficácia dos fármacos e associadas frustrações com os resultados, constrições temporais e características cosméticas desagradáveis, receio dos efeitos laterais e problemas na relação médico-doente. Ao compreender e modificar estes factores, é possível melhorar a adesão terapêutica e, assim, controlar melhor a doença e tornar os resultados potencialmente melhores. Com este intuito, os clínicos devem explicar aos doentes que vão experienciar redução do prurido e eritema relativamente cedo (em 1-2 dias), mas os efeitos totais do tratamento

só vão ser reconhecidos após semanas. Os clínicos devem também esclarecer a percepção da doença e a importância do tratamento, falar sobre os possíveis efeitos laterais, dar preferência a esquemas simples e usar novos e sofisticados veículos preferíveis para o doente, bem como novos fármacos mais eficazes quando disponíveis. (Stein Gold, 2016)

Inovações no veículo (sprays, espumas) podem ser uma forma de melhorar a adesão, já que o veículo escolhido pode ter ele próprio efeito terapêutico (P. C. M. Van De Kerkhof et al., 2009), pode ser cosmeticamente mais aceitável para o doente, mais fácil e rápido de usar, ter menos efeitos laterais, e ter impacto significativo no grau de absorção e, conseqüentemente, na eficácia e potência do fármaco. (Stein Gold, 2016)

Os veículos devem ser não-irritantes, não-alérgicos e cosmeticamente aceitáveis, na entrega do fármaco. Existem várias formulações de agentes tópicos, desde pomadas, cremes, loções, géis, espumas, sprays e shampoos. (Steven R. Feldman & Yentzer, 2009; Katz, Hien, Prawer, Scott, & Grivna, 1987; Stein) É importante ter em conta que determinadas áreas do corpo são melhores plataformas para uma formulação que para outra. (Huang et al., 2005; Hughes & Rustin, 1997) De uma maneira geral, as pomadas funcionam melhor a nível palmoplantar, os cremes nas pregas e áreas genitais, e os shampoos e loções são apropriados para o couro cabeludo. Aos clínicos pode interessar minimizar a absorção de um determinado fármaco no local de aplicação, para que este actue na área afectada por mais tempo. (Stein Gold, 2016)

Exemplos evidentes de novos veículos vantajosos são as recentes formulações de clobetasol propionato, um corticosteroide muito potente. Por exemplo, o clobetasol propionato 0,05% em spray permite a aplicação em áreas de difícil alcance (Jarratt et al., 2006) e é eficaz e seguro no tratamento da psoríase em placas moderada a grave. (A. Menter, 2007) Como outro exemplo, temos a formulação em espuma de clobetasol propionato 0,05%, que é do agrado dos doentes pela aplicação fácil e secagem rápida, com resíduos mínimos na pele após a aplicação. Constitui um tratamento eficaz e seguro no tratamento da psoríase em placas do couro cabeludo e do corpo. (Gottlieb, Ford, & Spellman, 2003; Alan Menter et al., 2009; Reid & Kimball, 2005) O clobetasol propionato 0,05% em shampoo está disponível como um tratamento eficaz e seguro para a psoríase no couro cabeludo. (Bovenschen & Van de Kerkhof, 2010; Poulin et al., 2010) Por último, o clobetasol propionato 8% em verniz está agora disponível como um tratamento seguro, eficaz e cosmeticamente aceitável para o tratamento da psoríase

ungueal do leito ou matriz da unha, onde a penetração dos fármacos é tradicionalmente baixa. (Sánchez Regaña, Martín Ezquerro, Umberto Millet, & Llambí Mateos, 2005)

Tal como no caso dos corticosteróides, a escolha da formulação influencia a eficácia dos derivados tópicos da vitamina D3. Por exemplo, o calcipotriol em pomada apresenta elevada eficácia mas está associado a irritação significativa. O creme provoca irritação numa proporção semelhante à pomada, com decréscimo da eficácia. (Stein Gold, 2016)

A formulação de calcipotriol em espuma 0,005% também está aprovada para a psoríase em placas no couro cabeludo em idade não pediátrica. (Andrea Chiricozzi et al., 2014)

Outros novos veículos já foram abordados na secção “Tratamento combinado com corticosteroides tópicos e derivados da vitamina D3 tópicos” do presente trabalho.

Perspetivas futuras

Nas últimas décadas, novos agentes sistémicos, como imunomoduladores e moléculas biológicas, revolucionaram o tratamento da psoríase moderada a grave. Entretanto, os tratamentos tópicos, geralmente utilizados nas formas mais leves de psoríase permaneceram relativamente inalterados. Os agentes tópicos convencionais comportam-se como agentes anti-proliferativos ou imunomoduladores inespecíficos que suprimem o processo inflamatório que caracteriza a formação das placas na psoríase; têm eficácia variável, estão associados a pobre tolerabilidade e a vários efeitos adversos. Assim, impôs-se a necessidade de se desenvolver novos agentes tópicos com melhor eficácia a curto e longo-prazo, sem os efeitos laterais dos actualmente disponíveis. Com a investigação e conhecimento crescentes sobre a imunopatogénese da psoríase, desenvolveram-se novas pequenas moléculas, que actuam selectivamente em vias patogénicas definidoras da psoríase. Estas poderão representar um avanço na terapêutica tópica para a psoríase e estão actualmente em várias fases de estudos clínicos, com resultados promissores nos estudos preliminares. (Andrea Chiricozzi et al., 2014; Rafael & Torres, 2016)

Inibidores das Janus-Associated Kinases (JAK)

As várias funções das citocinas nos tecidos são iniciadas pela sua ligação a receptores específicos. O subgrupo de citocinas que usa os receptores do tipo I e do tipo II inclui a

IL-6, 12, 19, 20, 21, 22 e 23, bem como IFNs, e é relevante na patogénese da psoríase. Estes receptores não têm actividade catalítica intrínseca, pelo que a transdução de sinal depende da atividade das JAKs, um subgrupo de proteínas citoplasmáticas tirosina cinases, que transduz estímulos pró-inflamatórios e pró-proliferativos. (Ghoreschi & Gadina, 2014; Murray, 2007)

A família JAK é composta por quatro membros: JAK1, JAK2, JAK3 e Tyrosine Kinase 2 (TYK2). (Ghoreschi & Gadina, 2014) A inibição da sinalização intracelular de múltiplas citocinas pelo bloqueio JAK selectivo demonstrou inibir a proliferação de queratinócitos e processos inflamatórios, resultando na redução da hiperplasia da epiderme, eritema e descamação. (Hsu & Armstrong, 2014)

Os primeiros dois inibidores JAK, Tofacitinib e Ruxolitinib, foram aprovados para o tratamento da Artrite Reumatóide e Mielofibrose Primária, respetivamente. Os seus dados de eficácia e segurança sugerem que alguns inibidores da sinalização JAK/STAT orais, bem como as suas formulações tópicas, representam uma estratégia terapêutica promissora e que deve ser explorada no tratamento da psoríase. (Griffiths & Barker, 2007)

O Tofacitinib é um inibidor preferencial da JAK1 e JAK3, em desenvolvimento na formulação oral para o tratamento de várias doenças inflamatórias, incluindo a psoríase. Bloqueia a transdução de sinal intracelular de receptores comuns para a IL-2, 4, 9, 15, 21 e 23 e, ao suprimir a expressão do receptor da IL-23, também inibe a diferenciação das células Th17. (A. Chiricozzi et al., 2015; Hansen & Kavanaugh, 2014; Hsu & Armstrong, 2014; Ports et al., 2013) A sua formulação tópica em pomada a 2% foi avaliada durante 4 semanas num estudo de fase IIa com 71 doentes com psoríase em placas ligeira a moderada. Observou-se uma melhoria estatisticamente significativa considerando a percentagem de alteração no TPSS, associada a um perfil de segurança e tolerabilidade local favorável (apesar de terem sido reportados alguns efeitos adversos, como nasofaringite em 4 doentes e infeção do trato urinário em 3 doentes). Não se verificaram ainda implicações farmacocinéticas sistémicas de relevo. (Ports et al., 2013)

O Ruxolitinib inibe seletivamente a sinalização JAK1 e JAK2 induzida por várias citocinas implicadas na sinalização das vias dos linfócitos Th1 e Th17, como a IL-6, 12, 23 e o IFN-gama. (Ghoreschi & Gadina, 2014; Hsu & Armstrong, 2014) Atenua a infiltração de linfócitos, proliferação de queratinócitos e a acantose, além da produção de IL-22 induzida pela IL-23 intra-dérmica. (Fridman et al., 2011) Num estudo de fase II em que 28 doentes com psoríase em placas estável foram tratados por 28 dias, foi

demonstrada actividade clínica (melhoria clínica na média do score total da lesão – eritema, descamação e hiperplasia - em pelo menos 50%, além de redução da área média da lesão), com duas concentrações (1% e 1.5%) de ruxolitinib em creme, além de boa tolerabilidade e segurança, com poucos efeitos adversos ligeiros ou moderados reportados. Definiu-se, ainda, pouca probabilidade de efeitos laterais sistémicos pela concentração plasmática média. (Naresh Punwani et al., 2012) Num estudo de fase IIb com 200 doentes com psoríase ligeira a moderada em placas, foram avaliadas três concentrações em creme por 12 semanas, com resultados de eficácia positivos para a concentração de 1%, apesar da associação a infecções respiratórias. (Callis Duffin K, 2010) Um estudo recente de fase II foi desenvolvido para avaliar a eficácia preliminar, segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do ruxolitinib em creme nas concentrações 1 e 1.5%. Com esses objectivos, o ruxolitinib foi aplicado por 4 semanas em 25 doentes com psoríase em placas estável, em 2-20% da área de superfície corporal. Também foram avaliados neste estudo dois componentes mediados pela aplicação de ruxolitinib: a modulação dos níveis sistémicos de fosforilação STAT3 induzida pelas citocinas (pSTAT3), e alterações nos marcadores de inflamação locais no sangue humano e em amostras de pele para biópsia, com avaliação histopatológica, imunohistoquímica e do perfil de expressão mRNA. Foi demonstrada melhoria nos scores das lesões, boa tolerabilidade e segurança (apesar de reportados alguns efeitos adversos); não foi observada inibição significativa na pSTAT3 nas células sanguíneas periféricas; na maioria dos doentes, houve redução da hiperplasia epidérmica e inflamação dérmica; e ocorreu uma normalização do perfil transcripcional com correlação com a melhoria clínica (diminuição dos marcadores de ativação dos linfócitos Th17, activação das células dendríticas e hiperplasia epidérmica). (N. Punwani et al., 2015)

Inibidores da fosfodiesterase-4 (PDE4)

A PDE-4 é expressa em vários tipos de células (células dendríticas, células T, macrófagos e monócitos), atuando na degradação por hidrólise da Adenosina Monofosfato Cíclica (cAMP). O cAMP é um segundo mensageiro intracelular que controla uma rede de mediadores inflamatórios, suprimindo a produção de mediadores pró-inflamatórios, como o TNF-alfa, IL-1, 8, 12 e 23, e estimulando a produção de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10. Desta forma, a inibição da PDE-4, ao

resultar num aumento dos níveis de cAMP, promove um equilíbrio entre os sinais pró e anti-inflamatórios. (Schafer, 2012; Wittmann & Helliwell, 2013) Atualmente, inibidores da PDE-4 encontram-se em desenvolvimento e avaliação como tratamentos dermatológicos, particularmente na psoríase (Wittmann & Helliwell, 2013).

A AN-2728 é uma molécula com propriedades anti-inflamatórias, que inibe a atividade da PDE4, suprimindo a libertação de TNF-alfa, IL-12, 23 e outras citocinas. Encontra-se em desenvolvimento na forma tópica para a psoríase. Até à data, foram completados três ensaios clínicos de fase Ib, um de fase IIa e um de fase IIb, para avaliar a sua eficácia e segurança. Os três ensaios clínicos de fase Ib avaliaram este fármaco em 12 homens com psoríase em placas num tratamento de 12 dias. No primeiro, demonstrou-se redução significativa na espessura das lesões para as formulações em pomada e creme na concentração 5%. No segundo estudo de fase Ib, demonstrou-se redução significativa na espessura das placas para a formulação em pomada em três concentrações (0.5, 2 e 5%). Finalmente, um terceiro estudo demonstrou também melhoria significativa com o creme (0.3, 1 e 2%). De uma maneira geral, não ocorreram efeitos adversos nos três estudos. A auto-aplicação de AN-2728 em pomada 5% por 4 semanas foi também avaliada num estudo de fase IIa com 35 doentes com psoríase em placas estável. Para cada doente, foram seleccionadas duas placas semelhantes: uma foi tratada com AN-2728, enquanto a outra recebeu placebo. No fim do tratamento, uma proporção significativamente maior de doentes tratados com AN-2728 demonstrou melhoria do TPSS, com redução média do eritema, descamação e infiltração. Um estudo de fase IIb em 30 doentes com psoríase em placas estável avaliou o AN-2728 em pomada 5% por 12 semanas. Observou-se melhoria significativa nos scores de gravidade nos doentes tratados com o fármaco em questão. Não foram reportados eventos adversos ou alterações laboratoriais. (Nazarian & Weinberg, 2009)

Outros

O WBI-1001 é uma nova molécula, não esteroide e anti-inflamatória, derivada de metabolitos produzidos por um grupo de bactérias simbióticas de nematodes entomopatogénicos. A sua actividade anti-inflamatória é primariamente atribuída à supressão da viabilidade e infiltração das células T, e da consequente produção de múltiplas citocinas pró-inflamatórias, incluindo o TNF-alfa. Num estudo de fase IIa com WBI-1001 1% em creme, incluindo 61 doentes com psoríase ligeira a moderada

em placas, observou-se uma melhoria significativa no PGA e na BSA em cerca de 62,8% dos doentes tratados às 12 semanas. (Bissonnette et al., 2012)

Conclusão

O gold standard para o tratamento da maior parte dos doentes com psoríase continua a ser a utilização dos corticosteroides tópicos e dos derivados da vitamina D3 tópicos, apesar das suas limitações. O tratamento combinado com corticosteroides tópicos e derivados da vitamina D3 tópicos é uma alternativa mais eficaz que a monoterapia e que minimiza os efeitos laterais de ambos os agentes. O recente desenvolvimento da formulação em espuma mostrou-se seguro, eficaz e com maior sucesso terapêutico na psoríase vulgar em relação à pomada. Apesar de muitas destas terapias serem eficazes, redução de sintomas, questões cosméticas, adesão ao tratamento e melhor qualidade de vida permanecem objetivos desafiantes para pacientes e clínicos.

Tornou-se importante, então, investir esforços no desenvolvimento de novos agentes, com maior eficácia, potencial de adesão e sem os efeitos adversos a curto e longo prazo dos correntemente utilizados. Agentes emergentes que têm vias patogénicas definidoras da psoríase como alvo têm apresentado resultados promissores, mas dada a fase de desenvolvimento precoce e o número limitado de sujeitos em muitos dos ensaios clínicos, ainda é difícil prever quais agentes chegarão ao mercado para o tratamento tópico da psoríase ligeira a moderada na população adulta e/ou pediátrica. São necessários estudos alargados a longo prazo que caracterizem a potencial vantagem dos novos fármacos. Além disso, é também necessário considerar a importância de estudos que avaliem a eficácia não só dentro da classe mas em comparação com os agentes actualmente aprovados. Obviamente surgirão outros problemas, como o custo potencialmente mais elevado destes fármacos.

Estes agentes podem ser inclusivamente uma forma de melhorar a baixa adesão terapêutica que tem caracterizado os doentes com psoríase e constitui uma barreira ao sucesso terapêutico. As principais razões para a não adesão incluem a baixa eficácia, características cosméticas pouco atractivas, problemas relacionados com a prescrição como restrições temporais associadas a esquemas terapêuticos complicados e falhas na relação médico doente, bem como o receio dos efeitos laterais. Os clínicos devem, portanto, tentar contornar estes fatores e esclarecer a percepção da doença e a importância do tratamento, e também trabalhar a relação empática com o doente.

Outra forma de contornar o problema da adesão e melhorar a abordagem tópica da psoríase surgiu com inovações no veículo (sprays, espumas), já que o veículo escolhido pode ter ele próprio efeito terapêutico, pode ser mais cosmeticamente aceitável pelo

doente, mais fácil e rápido de usar, ter menos efeitos laterais, e ter impacto significativo no grau de absorção e, consequentemente, na eficácia e potência do fármaco.

Outros fármacos têm sido investigados com resultados preliminares promissores: novos derivados da vitamina D3, como o maxacalcitol e o becocalcidiol; a associação de ácido salicílico com corticosteroides; novos agentes esteroides, como o halobetasol propionato; outro inibidor seletivo da PDE-4, o MK-0873, desenvolvido para o tratamento de doença pulmonar obstrutiva crónica e com aplicação tópica em creme nas concentrações de 0.5 e 2% em doentes com psoríase em placas; agentes bloqueadores da inflamação neurogénica, como o CT-327; outros agentes anti-inflamatórios não-esteróides além do WB100, como o E6201 (inibidor MEK1/MEKK1), o PH-10, o TBC1269 (antagonista de seletinas), o BTC194 (inibidor da cinase p38) e o E804; inibidores tópicos da calcineurina; e agentes anti-proliferativos como a PTH, o M518101 e o EGF tópico.

Em resumo, com o desenvolvimento de novas formulações e a identificação de novos agentes terapêuticos que atuam seletivamente em vias patogénicas definidoras da psoríase, vão definitivamente ser expandidas as oportunidades para tratar a psoríase a nível tópico. Estes avanços podem representar um aumento do armamento contra a psoríase, dada a oportunidade de associar diferentes fármacos em esquemas combinados ou rotacionais, e procurar a abordagem tópica personalizada para as necessidades de cada doente com psoríase. Isto pode resultar em melhor eficácia e controlo desta doença que afeta muito para além da pele, atrasando a utilização dos agentes sistémicos, com um impacto positivo na saúde dos doentes e na sua qualidade de vida, bem como na economia da saúde pública.

Referências Bibliográficas

- Abuabara, K., Azfar, R. S., Shin, D. B., Neimann, A. L., Troxel, A. B., & Gelfand, J. M. (2010). Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol*, 163(3), 586-592. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09941.x
- Armstrong, A. W., Voyles, S. V., Armstrong, E. J., Fuller, E. N., & Rutledge, J. C. (2011). A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Exp Dermatol*, 20(7), 544-549. doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01308.x
- Armstrong, E. J., Harskamp, C. T., & Armstrong, A. W. (2013). Psoriasis and Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of the American Heart Association*, 2(2). doi:10.1161/jaha.113.000062
- Besgen, P., Trommler, P., Vollmer, S., & Prinz, J. C. (2010). Ezrin, maspin, peroxiredoxin 2, and heat shock protein 27: potential targets of a streptococcal-induced autoimmune response in psoriasis. *J Immunol*, 184(9), 5392-5402. doi:10.4049/jimmunol.0903520
- Bettelli, E., Oukka, M., & Kuchroo, V. K. (2007). T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol*, 8(4), 345-350. doi:10.1038/ni0407-345
- Bissonnette, R., Bolduc, C., Maari, C., Nigen, S., Webster, J. M., Tang, L., & Lyle, M. (2012). Efficacy and safety of topical WBI-1001 in patients with mild to moderate psoriasis: results from a randomized double-blind placebo-controlled, phase II trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 26(12), 1516-1521. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04332.x
- Boehncke, S., Salgo, R., Garbaraviciene, J., Beschmann, H., Hardt, K., Diehl, S., . . . Boehncke, W. H. (2011). Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 25(10), 1187-1193. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03947.x
- Boehncke, W.-H., & Schön, M. P. (2015). Psoriasis. *The Lancet*, 386(9997), 983-994. doi:10.1016/S0140-6736(14)61909-7

- Boehncke, W. H., Boehncke, S., & Schon, M. P. (2010). Managing comorbid disease in patients with psoriasis. *Bmj*, 340, b5666. doi:10.1136/bmj.b5666
- Boehncke, W. H., Boehncke, S., Tobin, A. M., & Kirby, B. (2011). The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*, 20(4), 303-307. doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x
- Bovenschen, H. J., & Van de Kerkhof, P. C. M. (2010). Treatment of scalp psoriasis with clobetasol-17 propionate 0.05% shampoo: a study on daily clinical practice. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 24(4), 439-444. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03436.x
- Brezinski, E. A., Follansbee, M. R., Armstrong, E. J., & Armstrong, A. W. (2014). Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des*, 20(4), 513-528.
- Büchau, A. S., & Gallo, R. L. (2007). Innate Immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clinics in dermatology*, 25(6), 616-624. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.08.016
- Callis Duffin K, L. M., Fidelus-Gort R. (2010). Novel mechanism for topical treatment of plaque psoriasis – results of a randomized, doubleblind, concentration ranging, vehicle controlled 12 week study with JAK 1/2 inhibitor INCB018424 cream. *J Invest Dermatol*.
- Chiricozzi, A., Falieri, S., Saraceno, R., Bianchi, L., Buonomo, O., Chimenti, S., & Chimenti, M. S. (2015). Tofacitinib for the treatment of moderate-to-severe psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*, 11(4), 443-455. doi:10.1586/1744666x.2015.1013534
- Chiricozzi, A., Pitocco, R., Saraceno, R., Nistico, S. P., Giunta, A., & Chimenti, S. (2014). New topical treatments for psoriasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15(4), 461-470. doi:10.1517/14656566.2014.875159
- Christophers, E. (2001). Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clinical and Experimental Dermatology*, 26(4), 314-320. doi:10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x
- Di Cesare, A., Di Meglio, P., & Nestle, F. O. (2009). The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*, 129(6), 1339-1350. doi:10.1038/jid.2009.59
- Direcção Geral da saúde. Tratamento da Psoríase com Agentes Biológicos em Idade não

- Pediátrica Norma nº 065/2011, de 30/12/2011, atualizada a 28/10/2014. Lisboa:DGeralS: 2011.
- Dowlathshahi, E. A., Kavousi, M., Nijsten, T., Ikram, M. A., Hofman, A., Franco, O. H., & Wakkee, M. (2013). Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*, 133(10), 2347-2354. doi:10.1038/jid.2013.131
- Eisman, S., & Rustin, M. H. A. (2007). Corticosteroids *Textbook of Psoriasis* (pp. 155-169): Blackwell Publishing Ltd.
- Elder, J. T. (2009). Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun*, 10(3), 201-209. doi:10.1038/gene.2009.11
- Elder, J. T., Bruce, A. T., Gudjonsson, J. E., Johnston, A., Stuart, P. E., Tejasvi, T., . . . Nair, R. P. (2010). Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol*, 130(5), 1213-1226. doi:10.1038/jid.2009.319
- Farber, E. M., & Nall, M. L. (1974). The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica*, 148(1), 1-18.
- FDA.gov [homepage na Internet]. Enstilar Product Approval Information; [consultado: 2017 abril 4]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=207589>
- Feldman, S., & Krueger, G. (2005). Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(Suppl 2), ii65-ii68. doi:10.1136/ard.2004.031237
- Feldman, S. R. (2006). Tachyphylaxis to topical corticosteroids: the more you use them, the less they work? *Clin Dermatol*, 24(3), 229-230; discussion 230. doi:10.1016/j.clindermatol.2005.09.003
- Feldman, S. R. (2013). Disease burden and treatment adherence in psoriasis patients. *Cutis*, 92(5), 258-263.
- Feldman, S. R. (2017, Janeiro 11, 2017). Treatment of psoriasis. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis>
- Feldman, S. R., & Yentzer, B. A. (2009). Topical Clobetasol Propionate in the Treatment of Psoriasis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 10(6), 397-406. doi:10.2165/11311020-000000000-00000
- Feldmann, R. J., & Maibach, H. I. (1967). Regional variation in percutaneous penetration of 14C cortisol in man. *J Invest Dermatol*, 48(2), 181-183.

- Foundation, N. P. About Psoriasis. Retrieved from <http://www.psoriasis.org/about-psoriasis>
- Foundation, N. P. Topical steroids potency chart. Retrieved from <https://www.psoriasis.org/about-psoriasis/treatments/topicals/steroids/potency-chart>
- Fridman, J. S., Scherle, P. A., Collins, R., Burn, T., Neilan, C. L., Hertel, D., . . . Vaddi, K. (2011). Preclinical evaluation of local JAK1 and JAK2 inhibition in cutaneous inflammation. *J Invest Dermatol*, 131(9), 1838-1844. doi:10.1038/jid.2011.140
- Ghoreschi, K., & Gadina, M. (2014). JAKpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases. *Exp Dermatol*, 23(1), 10.1111/exd.12265. doi:10.1111/exd.12265
- Gisondi, P., Tessari, G., Conti, A., Piaserico, S., Schianchi, S., Peserico, A., . . . Girolomoni, G. (2007). Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*, 157(1), 68-73. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.07986.x
- Gottlieb, A. B., Ford, R. O., & Spellman, M. C. (2003). The Efficacy and Tolerability of Clobetasol Propionate Foam 0.05% in the Treatment of Mild to Moderate Plaque-type Psoriasis of Nonscalp Regions. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery: Incorporating Medical and Surgical Dermatology*, 7(3), 185-192. doi:10.1007/s10227-002-0114-5
- Gribetz, C., Ling, M., Lebwohl, M., Pariser, D., Draelos, Z., Gottlieb, A. B., . . . Menter, A. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: A double-blind, randomized study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 51(5), 731-738. doi:10.1016/j.jaad.2004.06.010
- Griffiths, C. E. M., & Barker, J. N. W. N. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*, 370(9583), 263-271. doi:10.1016/S0140-6736(07)61128-3
- Hägg, D., Eriksson, M., Sundström, A., & Schmitt-Egenolf, M. (2013). The Higher Proportion of Men with Psoriasis Treated with Biologics May Be Explained by More Severe Disease in Men. *PLoS ONE*, 8(5), e63619. doi:10.1371/journal.pone.0063619

- Hansen, R. B., & Kavanaugh, A. (2014). Novel treatments with small molecules in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 16(9), 443. doi:10.1007/s11926-014-0443-6
- Heidenreich, R., Rocken, M., & Ghoreschi, K. (2008). Angiogenesis: the new potential target for the therapy of psoriasis? *Drug News Perspect*, 21(2), 97-105.
- Henes, J. C., Ziupa, E., Eisfelder, M., Adamczyk, A., Knaudt, B., Jacobs, F., . . . Koetter, I. (2014). High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*, 34(2), 227-234. doi:10.1007/s00296-013-2876-z
- Henseler, T., & Christophers, E. (1985). Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 13(3), 450-456.
- Henseler, T., & Christophers, E. (1995). Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 32(6), 982-986.
- Horreau, C., Pouplard, C., Brenaut, E., Barnetche, T., Misery, L., Cribier, B., . . . Richard, M. A. (2013). Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 27 Suppl 3, 12-29. doi:10.1111/jdv.12163
- Hsu, L., & Armstrong, A. W. (2014). JAK inhibitors: treatment efficacy and safety profile in patients with psoriasis. *J Immunol Res*, 2014, 283617. doi:10.1155/2014/283617
- Huang, X., Tanojo, H., Lenn, J., Deng, C. H., & Krochmal, L. (2005). A novel foam vehicle for delivery of topical corticosteroids. *J Am Acad Dermatol*, 53(1 Suppl 1), S26-38. doi:10.1016/j.jaad.2005.04.028
- Hughes, J., & Rustin, M. (1997). Corticosteroids. *Clin Dermatol*, 15(5), 715-721.
- Jarratt, M. T., Clark, S. D., Savin, R. C., Swinyer, L. J., Safley, C. F., Brodell, R. T., & Yu, K. (2006). Evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate spray in the treatment of plaque-type psoriasis. *Cutis*, 78(5), 348-354.
- Katz, H., Hien, N. T., Prawer, S. E., Scott, J. C., & Grivna, E. M. (1987). Betamethasone dipropionate in optimized vehicle: Intermittent pulse dosing for extended maintenance treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*, 123(10), 1308-1311. doi:10.1001/archderm.1987.01660340070022
- Kaufmann, R., Bibby, A. J., Bissonnette, R., Cambazard, F., Chu, A. C., Decroix, J., . . . Stymne, B. (2002). A New Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate

- Formulation (DaivobetTM) Is an Effective Once-Daily Treatment for Psoriasis vulgaris. *Dermatology*, 205(4), 389-393.
- Keijsers, R. R., Hendriks, A. G., van Erp, P. E., van Cranenbroek, B., van de Kerkhof, P. C., Koenen, H. J., & Joosten, I. (2014). In vivo induction of cutaneous inflammation results in the accumulation of extracellular trap-forming neutrophils expressing ROR γ and IL-17. *J Invest Dermatol*, 134(5), 1276-1284. doi:10.1038/jid.2013.526
- Kivelevitch, D. N., Hebeler, K. R., Patel, M., & Menter, A. (2013). Emerging topical treatments for psoriasis. *Expert Opin Emerg Drugs*, 18(4), 523-532. doi:10.1517/14728214.2013.861418
- Koo, J., Tying, S., Werschler, W. P., Bruce, S., Olesen, M., Villumsen, J., & Bagel, J. (2016). Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris – A randomized phase II study. *Journal of Dermatological Treatment*, 27(2), 120-127. doi:10.3109/09546634.2015.1083935
- Kragballe, K. (2000). Vitamin D in dermatology. *New York: Marcel Dekker*.
- Kragballe, K., Hoffmann, V., Ortonne, J. P., Tan, J., Nordin, P., & Segaert, S. (2009). Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*, 161(1), 159-166. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09116.x
- Kryczek, I., Bruce, A. T., Gudjonsson, J. E., Johnston, A., Aphale, A., Vatan, L., . . . Zou, W. (2008). Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN- γ : mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol*, 181(7), 4733-4741.
- Lebwohl, M., Freeman, A. K., Chapman, M. S., Feldman, S. R., Hartle, J. E., & Henning, A. (2004). Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 51(5), 723-730. doi:10.1016/j.jaad.2004.07.011
- Lebwohl, M., Quijje, J., Gilliard, J., Rollin, T., & Watts, O. Topical Calcitriol is Degraded by Ultraviolet Light. *Journal of Investigative Dermatology*, 121(3), 594-595. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12421.x
- Lebwohl, M., Siskin, S. B., Epinette, W., Breneman, D., Funicella, T., Kalb, R., & Moore, J. (1996). A multicenter trial of calcipotriene ointment and halobetasol

- ointment compared with either agent alone for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 35(2 Pt 1), 268-269.
- Leonardi, C., Bagel, J., Yamauchi, P., Pariser, D., Xu, Z., Olesen, M., . . . Stein Gold, L. (2015). Efficacy and Safety of Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam in Patients With Psoriasis Vulgaris--a Randomized Phase III Study (PSO-FAST). *J Drugs Dermatol*, 14(12), 1468-1477.
- Leung, D. Y., Nicklas, R. A., Li, J. T., Bernstein, I. L., Blessing-Moore, J., Boguniewicz, M., . . . Tilles, S. A. (2004). Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 93(3 Suppl 2), S1-21.
- Lin, A. M., Rubin, C. J., Khandpur, R., Wang, J. Y., Riblett, M., Yalavarthi, S., . . . Bruce, A. T. (2011). Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*, 187(1), 490-500. doi:10.4049/jimmunol.1100123
- Locksley, R. M., Killeen, N., & Lenardo, M. J. (2001). The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*, 104(4), 487-501.
- Luger, T. A., Cambazard, F., Larsen, F. G., Bourcier, M., Gupta, G., Clonier, F., . . . Shear, N. H. (2008). A Study of the Safety and Efficacy of Calcipotriol and Betamethasone Dipropionate Scalp Formulation in the Long-Term Management of Scalp Psoriasis. *Dermatology*, 217(4), 321-328.
- Marrakchi, S., Guigue, P., Renshaw, B. R., Puel, A., Pei, X. Y., Fraitag, S., . . . Smahi, A. (2011). Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*, 365(7), 620-628. doi:10.1056/NEJMoa1013068
- Martin, B. A., Chalmers, R. J., & Telfer, N. R. (1996). How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol*, 132(6), 717-718.
- Mason, A., Mason, J., Cork, M., Hancock, H., & Dooley, G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: An abridged Cochrane Systematic Review²²¹⁷. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69(5), 799-807. doi:10.1016/j.jaad.2013.06.027
- Menter, A. (2007). Topical monotherapy with clobetasol propionate spray 0.05% in the COBRA trial. *Cutis*, 80(5 Suppl), 12-19.

- Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A., Feldman, S. R., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., . . . Bhushan, R. (2009). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60(4), 643-659. doi:10.1016/j.jaad.2008.12.032
- Murray, P. J. (2007). The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol*, 178(5), 2623-2629.
- Nazarian, R., & Weinberg, J. M. (2009). AN-2728, a PDE4 inhibitor for the potential topical treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *Curr Opin Investig Drugs*, 10(11), 1236-1242.
- Nestle, F. O., Kaplan, D. H., & Barker, J. (2009). Psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 361(5), 496-509. doi:10.1056/NEJMr0804595
- Nickoloff, B. J., Qin, J. Z., & Nestle, F. O. (2007). Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 33(1-2), 45-56. doi:10.1007/s12016-007-0039-2
- Ortonne, J. P., Chimenti, S., Luger, T., Puig, L., Reid, F., & Trüeb, R. M. (2009). Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 23(12), 1435-1444. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03372.x
- Poole, R. M., & Ballantyne, A. D. (2014). Apremilast: First Global Approval. *Drugs*, 74(7), 825-837. doi:10.1007/s40265-014-0218-4
- Ports, W. C., Khan, S., Lan, S., Lamba, M., Bolduc, C., Bissonnette, R., & Papp, K. (2013). A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 169(1), 137-145. doi:10.1111/bjd.12266
- Poulin, Y., Papp, K., Bissonnette, R., Barber, K., Kerrouche, N., & Villemagne, H. (2010). Clobetasol propionate shampoo 0.05% is efficacious and safe for long-term control of moderate scalp psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*, 21(3), 185-192. doi:10.3109/09546630903493311
- Punwani, N., Burn, T., Scherle, P., Flores, R., Shi, J., Collier, P., . . . Gottlieb, A. B. (2015). Downmodulation of key inflammatory cell markers with a topical Janus kinase 1/2 inhibitor. *Br J Dermatol*, 173(4), 989-997. doi:10.1111/bjd.13994
- Punwani, N., Scherle, P., Flores, R., Shi, J., Liang, J., Yeleswaram, S., . . . Gottlieb, A. (2012). Preliminary clinical activity of a topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(4), 658-664. doi:10.1016/j.jaad.2011.12.018

- Rafael, A., & Torres, T. (2016). Topical therapy for psoriasis: a promising future. Focus on JAK and phosphodiesterase-4 inhibitors. *Eur J Dermatol*, 26(1), 3-8. doi:10.1684/ejd.2015.2663
- Rapp, S. R., Feldman, S. R., Exum, M. L., Fleischer, A. B., Jr., & Reboussin, D. M. (1999). Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41(3), 401-407. doi:10.1016/S0190-9622(99)70112-X
- Reich, K. (2009). Approach to managing patients with nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23 Suppl 1, 15-21. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03364.x
- Reich, K. (2012). The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 26 Suppl 2, 3-11. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04410.x
- Reid, D. C., & Kimball, A. B. (2005). Clobetasol propionate foam in the treatment of psoriasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 6(10), 1735-1740. doi:10.1517/14656566.6.10.1735
- Roeder, A., Schaller, M., Schafer-Korting, M., & Korting, H. C. (2005). Safety and efficacy of fluticasone propionate in the topical treatment of skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol*, 18(1), 3-11. doi:10.1159/000081680
- Sabat, R., Philipp, S., Hoflich, C., Kreutzer, S., Wallace, E., Asadullah, K., . . . Wolk, K. (2007). Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*, 16(10), 779-798. doi:10.1111/j.1600-0625.2007.00629.x
- Samarasekera, E. J., Neilson, J. M., Warren, R. B., Parnham, J., & Smith, C. H. (2013). Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*, 133(10), 2340-2346. doi:10.1038/jid.2013.149
- Samarasekera, E. J., Sawyer, L., Wonderling, D., Tucker, R., & Smith, C. H. (2013). Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *British Journal of Dermatology*, 168(5), 954-967. doi:10.1111/bjd.12276
- Sánchez Regaña, M., Martín Ezquerro, G., Umberto Millet, P., & Llambí Mateos, F. (2005). Treatment of nail psoriasis with 8% clobetasol nail lacquer: positive experience in 10 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 19(5), 573-577. doi:10.1111/j.1468-3083.2005.01253.x

- Schafer, P. (2012). Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol*, 83(12), 1583-1590. doi:10.1016/j.bcp.2012.01.001
- Schlager, J. G., Rosumeck, S., Werner, R. N., Jacobs, A., Schmitt, J., Schlager, C., & Nast, A. (2016). Topical treatments for scalp psoriasis: summary of a Cochrane Systematic Review. *Br J Dermatol*. doi:10.1111/bjd.14811
- Schon, M. P. (2014). The plot thickens while the scope broadens: a holistic view on IL-17 in psoriasis and other inflammatory disorders. *Exp Dermatol*, 23(11), 804-806. doi:10.1111/exd.12541
- Stahle, M., Atakan, N., Boehncke, W. H., Chimenti, S., Dauden, E., Giannetti, A., . . . Sterry, W. (2010). Juvenile psoriasis and its clinical management: a European expert group consensus. *J Dtsch Dermatol Ges*, 8(10), 812-818. doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07507.x
- Stein Gold, L. F. (2016). Topical Therapies for Psoriasis: Improving Management Strategies and Patient Adherence. *Semin Cutan Med Surg*, 35(2 Suppl 2), S36-44; quiz S45. doi:10.12788/j.sder.2016.006
- Stein, L. Clinical studies of a new vehicle formulation for topical corticosteroids in the treatment of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(1), S39-S49. doi:10.1016/j.jaad.2005.04.029
- Sugiura, K. (2014). The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci*, 74(3), 187-192. doi:10.1016/j.jdermsci.2014.02.006
- Taraska, V., Tuppal, R., Olesen, M., Bang Pedersen, C., & Papp, K. (2016). A Novel Aerosol Foam Formulation of Calcipotriol and Betamethasone Has No Impact on HPA Axis and Calcium Homeostasis in Patients With Extensive Psoriasis Vulgaris. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 20(1), 44-51. doi:10.1177/1203475415597094
- Van de Kerkhof, P. C. (2015). An update on topical therapies for mild-moderate psoriasis. *Dermatol Clin*, 33(1), 73-77. doi:10.1016/j.det.2014.09.006
- Van De Kerkhof, P. C. M., Hoffmann, V., Anstey, A., Barnes, L., Bolduc, C., Reich, K., . . . Vaillant, L. (2009). A new scalp formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind,

- controlled trial. *British Journal of Dermatology*, 160(1), 170-176. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08927.x
- Van de Kerkhof, P. C. M., Kragballe, K., Segaert, S., Lebwohl, M., & International Psoriasis, C. (2011). Factors impacting the combination of topical corticosteroid therapies for psoriasis: perspectives from the international psoriasis council. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25(10), 1130-1139. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04113.x
- Van den Bogaard, E. H., Bergboer, J. G., & Vonk-Bergers, M. (2013). Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest*, 123(123), 917-927.
- Wittmann, M., & Helliwell, P. S. (2013). Phosphodiesterase 4 inhibition in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 3(1), 1-15. doi:10.1007/s13555-013-0023-0
- Xu, T., & Zhang, Y. H. (2012). Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Br J Dermatol*, 167(6), 1345-1350. doi:10.1111/bjd.12002
- Zibert, J. R., Wallbrecht, K., Schon, M., Mir, L. M., Jacobsen, G. K., Trochon-Joseph, V., . . . Schon, M. P. (2011). Halting angiogenesis by non-viral somatic gene therapy alleviates psoriasis and murine psoriasiform skin lesions. *J Clin Invest*, 121(1), 410-421. doi:10.1172/jci41295